Lane Medical Library

Aus der chirurgischen Universitätsklinik Köln
(Direktor Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Tilmann)

Unspezifische Lipoidpräparate in der Behandlung der chirurgischen Tuberkulose.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
vorgelegt der
Hohen medizinischen Fakultät der Universität Köln
von

KARL BREHMENKAMP
aus Essen-Stoppenberg

KÖLN 1930

Buchdruckerei C. Steingass, Köln, Klingelpütz 29

Aus der chirurgischen Universitätsklinik Köln
(Direktor Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Tilmann)

Unspezifische Lipoidpräparate in der Behandlung der chirurgischen Tuberkulose.

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
vorgelegt der
Hohen medizinischen Fakultät der Universität Köln
von

KARL BREHMENKAMP
aus Essen-Stoppenberg

KÖLN 1930

Buchdruckerei C. Steingass, Köln, Klingelpütz 29

Referent: Privatdozent Dr. Drügg
Correferent: Geheimrat Prof. Dr. Tilmann.

Ich versichere hiermit an Eidesstatt, daß ich vorliegende Arbeit ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe.

Köln, 1. April 1930.

Karl Brehmenkamp.

Meinen lieben Eltern zugedacht.

In der Literatur der letzten Jahre nehmen Untersuchungen über die Bedeutung der Lipoide für das biologische Geschehen, für die Förderung der zellulären Prozesse im gesunden und kranken Organismus immermehr Raum ein. Der Begriff Lipoid ist aber bei den einzelnen Autoren recht verschieden gedeutet. Er stammt von Overton, der bei seinen Narkoseuntersuchungen nachwies, daß die Stärke eines Narkotikums von seiner Löslichkeit in den „fettähnlichen" Substanzen der Zellmembran abhängig sei. Diese fettähnlichen Substanzen bezeichnete er als Lipoid, worunter er alle lecithin- und cholesterinartigen Substanzen verstand, die ebenso wie die Fette in den Narkoticis der aliphatischen Reihe löslich sind. Neuerdings wird der Lipoidbegriff mehr als ein biologischer als ein chemischer aufgefaßt, wobei das Lipoid etwas Analoges zum Eiweißbegriff bezüglich der Funktion der lebenden Zelle darstellt. Hans Schmidt rechnet der Cholesterin wie auch Fette und die höheren Fettsäuren dazu, weil eben viele biologische Eigenschaften der Lipoide von ihrem Gehalt an solchen Fettsäuren abhängig sind. Im Ganzen kann man mit Bang fünf Gruppen unterscheiden, Fette, die weder N noch P enthalten aber aromatischer Natur sind, Phosphatide, die N und P enthalten, Zerebroside, die N-haltig, aber P-frei sind und endlich eine Gruppe, zu denen die höheren Fettsäuren gehören, die chemisch noch nicht genau differenzierbar sind, aber immunbiologisch sehr wichtige Bedeutung zeigen.

Von den Phosphatiden ist das wichtigste das Lecithin, ein Triglycerid, in dem ein Fettsäureradikal durch den

Phosphor-Cholinkomplex ersetzt ist, ein Lipoid, das in keiner Zelle fehlt. Kommen auch die Lipoide als Bestandteile sämtlicher Zellen vor, so ist doch ihre Mischung und Menge in den einzelnen Zellen und Organen sehr verschieden.

Daß die Lipoide als Ergänzungsstoffe in der Nahrung von lebenswichtiger Bedeutung sind, hat Stepp einwandfrei nachgewiesen, denn bei lipoidfreier Kost gingen seine Tiere zugrunde. Die Lipoide sind wegen ihrer geringen Oberflächenspannung an die Grenzschicht gebunden, die eine besondere biologische Bedeutung hat, und als Bestandteile der Zellmembran sind sie für die aufbauende Tätigkeit der Zelle verantwortlich, für Ad- und Absorption; denn von der kolloidchemischen Struktur hängt die Permeabilität der Zellmembran ab. Die Phosphatide spielen für die Vitalität der Zelle die bedeutendste Rolle, da ihre Bestandteile auf eine vielseitige Bestätigung zur Auslösung der für die Vitalität der Zelle wichtigen physikalisch-chemischen Vorgänge hindeuten. Die physikalisch-chemischen Vorgänge bestehen nach Rubner darin, daß die Lipoide, da sie hydrophile Kolloide in wässeriger Aufschwämmung sind, dem Inhalt der Zellen die nötige Viskosität und Oberflächenspannung geben, daß sie den Durchtritt des Wassers ermöglichen, daß sie sich intensiv am O-Stoffwechsel der Zelle beteiligen und daß sie durch Adsorption die Aufnahme lebenswichtiger Bestandteile für die Zelle sichern.

Die Aufnahme der so notwendigen Lipoide geschieht durch die Nahrung, wie Stepp in seinen Tierversuchen nachgewiesen hat. Sie werden vom Körper analysiert und von den Zellen für ihren Gebrauch synthetisiert, aber ihre chemische Struktur ist labil, je nach der Funktion der Zelle und der Bedingung, unter der sich ihre Wirkung entfaltet. Die Körpersäfte enthalten das Lipoid nach der Aufnahme und führen es den einzelnen Zellen zu.

Was die Wirkung der einzelnen Lipoide im Organismus anbetrifft, so ist sie nicht die gleiche, sondern eher

eine gegensätzliche; so besteht zwischen Cholesterin und Lecithin ein Antagonismus, im Sinne des Kalium-Calcium-antagonismus, der von Stuber für die Phagocytose nachgewiesen wurde. Das Cholesterin hemmt den phagocytären Vorgang, wogegen Lecithin das einzige Phosphatid ist, das diese hemmende Wirkung neutralisiert, wenn der Zusatz vom Lecithin zum Cholesterin wie 2 : 1 ist. Die Phagocytose ist eben bedingt durch eine Störung des kolloidalen Gleichgewichtes, sodaß es zu einer Wechselwirkung zwischen der Membran der Zelle und der des Virus kommt. Derartige Störungen des Optimums des kolloidalen Gleichgewichtes der Zellen können bedingt sein durch klimatische, konstitutionelle, toxische, physikalische Einflüsse, vor allem aber auch durch quantitative wie qualitative Ernährungsstörungen, so Mangel an Vitaminen, Lipoiden und anderen für den Zellhaushalt unbedingt notwendigen Stoffen. Es besteht also bei mangelnder Ernährung oder bei Einwirkung von anderen äußeren Schädlichkeiten eine Störung des kolloidalen Optimums, sodaß eine große Anfälligkeit für toxische oder bakterielle Einflüsse vorhanden ist; deshalb ist eine kalorienreiche und qualitativ gute Ernährung, sowie Fernhalten der übrigen Einflüsse, die Grundbedingung der Prophylaxe und Therapie.

Die Bedeutung der Lipoide für die Immunbiologie gewinnt in den letzten Jahren immermehr Raum. Während seit Ehrlich das Eiweiß unumschränkt geherrscht und keiner seine Vorrangstellung anzugreifen gewagt hatte, ergeben die Forschungen der letzten Zeit, daß nicht das Eiweiß, sondern die Lipoide die antigene Wirkung auslösen. Neben den Untersuchungen über die Antigenfähigkeit gewisser Fettstoffe bei der Haemolyse und Hämagglutination, hat die Erforschung der antigenen Rolle der säurefesten Bakterien das Interesse der Autoren am meisten beansprucht. Man ging von der Erfahrungstatsache aus, daß Chaulmoograöl bei Leprösen eingespritzt eine stürmische Reaktion hervorruft, wobei es zum Ein-

schmelzen der Lepraknoten kommt. Daraus zog man den Schluß, daß das Chaulmoograöl mit den Lipoidstoffen der Leprabazillen verwandt sei und daß man denselben Vorgang durch Einspritzung der extrahierten Fettstoffe des Leprabazillus erzeugen könne. So wurde von Deycke das Nastin gewonnen, das erste chemisch reine Bakterienneutralfett, das sich als ein sehr wirksamer Stoff erwies bei der Bekämpfung der Lepra. Die weiteren Forschungen Deyckes und Muchs führten dann zur Aufschließung des Tuberkelbazillus. Sie waren die ersten, die den Antigencharakter des Tuberkelbazillus nachweisen konnten. Sie zerlegten ihn in zwei Gruppen, in die alkohollöslichen Fettsäuren und Lipoide, die sie als Partigen F bezeichneten und in die ätherlöslichen Neutralfette und wachsartigen Fettalkohole, Partigen N genannt. Den unlöslichen Rückstand, der Stickstoff enthält und die bekannten Eiweißreaktionen gibt, bezeichneten sie als Partigen A. Durch intracutane Einführung der einzelnen Partigene in vier verschiedenen Verdünnungen, konnten sie feststellen, daß bei Einführung der Partigene N und F eine Steigerung der Immunität eintritt, die dadurch zustande kommt, daß die Lipase im Blut, ein lipolytisches Ferment, sich vermehrt.

Es wird nun die Frage zu erörtern sein, wo die Lipase gebildet wird. Bergel hat in seinen Untersuchungen über den stufenweisen Abbau der Tuberkelbazillen im Organismus nachgewiesen, daß der tuberkulös infizierte Körper zunächst Kräfte, Fermente, Antikörper braucht, um die lipoidhaltige Hülle des Tuberkelbazillus zu sprengen, um ihn so für den weiteren Abbau bereit zumachen. Diese fettstoffspaltenden Fermente sucht Bergel in den Lymphocyten, womit die vielfach nachgewiesene Vermehrung der Lymphocyten bei der cirrhotischen und ihre Verminderung bei der exudativen Form der Tuberkulose in Einklang zu bringen ist. In den Lymphocyten konnte er das lipolytische Ferment, die Lipase, nachweisen, die durch Einverleibung von Lipoid oder Fettstoff steigerbar ist. Diese Lipase ist erst nicht streng spezifisch, je länger

man aber einen Fettstoff dem Körper einverleibt, desto mehr stellt die Lipase sich auf den betreffenden Fettstoff ein, desto mehr wird sie abgestimmt, sodaß bei dem Immunisierungsvorgang die Abgestimmtheit der Antikörper eine Steigerung erfährt.

Die Anschauung Bergels hat auch ihre Gegner gefunden, so vor allen Aschoff und Siegmund, nach dem die Abwehrleistungen eines Organismus vom Funktionszustand seines aktiven Mesenchyms abhängig sind, das eben vermöge seiner engen Verknüpfung mit den wichtigen Stoffwechselvorgängen den wesentlichsten Faktor für die Konstitution des Organismus darstellt. Nach ihnen haben alle Substanzen, die als Reizkörper eine Steigerung der Abwehrkräfte des Körpers hervorrufen, ihre Angriffsfläche im Reticulo-Endothel und im aktiven Mesenchym. Um seinen Funktionszustand bezw. die Antwort auf den erfolgten Reiz festzustellen, dienen nach Klare die Monozyten; denn sie sind bindegewebiger Herkunft und ihre Vermehrung oder Verminderung deuten auf eine Verbesserung des Funktionszustandes des mesenchymalen Gewebes hin. Es ist jedenfalls anzunehmen, daß beide Zellformen bei dem Abwehrkampf gegen den Bazillus beschäftigt sind, denn in tuberkulös-serösen Exsudaten finden sich hauptsächlich Lymphocyten; ebenso umgibt den Tuberkel ein Lymphocytenwall mit Rundzellen, die dem mesenchymalen Gewebe entstammen und für die Ansicht Aschoffs und Siegmunds sprechen.

Für den Kliniker sind diese Streitfragen von weniger großem Interesse, für ihn ist die Tatsache, daß es zur Bildung lipolytischer Kräfte kommt, wichtiger.

Es handelt sich bei den im Blut vorhandenen Lipasen natürlich nicht um unbedingt abgestimmte Antikörper. Am besten werden sie wohl abgestimmt sein auf den Fettstoff, der ihr Erscheinen veranlaßt hat. Wegen ihres komplizierten Baues und ihren Gehaltes an höheren Fettsäuren werden die Bakterienfettstoffe wohl die abgestimmtesten Antikörper hervorrufen. So liegt der Gedanke nahe, durch

unspezifische Fettstoffe, die den Bakterienfettstoffen verwandte Strukturgruppen besitzen, eine Steigerung der gegen die Bakterienlipoide gerichteten Abwehrfermente zu erreichen.

Neben den Lymphocyten und dem aktiven Mesenchym spielt auch die Haut für die Bildung von Immunkräften eine wichtige Rolle, was schon aus den Reaktionen auf die Einverleibung der Tuberkelbazillenlipoide und -fettstoffe zu ersehen ist. Im tuberkulös umgestimmten Organismus kommt es zu charakteristischen Hautentzündungen als Zeichen der Abwehrbewegung in verschiedener Stärke je nach der Stärke des Virus und der Widerstandsfähigkeit des Körpers. Diese Reaktivität der Hautzellen ist steigerbar durch spezifische Lipoidbehandlung, als auch durch unspezifische Maßnahmen, wie Lichtbestrahlung, Bäder, klimatische Kuren, die als allgemeine Reiztherapie die Abwehrtätigkeit des Körpers steigern.

Ist nun eine Infektion erfolgt, so kommt es zu einer Steigerung der Lebensprozesse, die zum Ziel die Herstellung des Schutzverbandes, die Immunität haben, und die Gesamtheit der Wechselwirkungen, die zwischen Erreger und befallenem Organismus stattfinden, also alles das, was der Körper an Abwehrmassnahmen gegen die erfolgte Infektion aufbringt, bezeichnen wir als immunbiologische Vorgänge. Dabei ist der Begriff der Immunität sehr relativ, abhängig vom Virulenzgrad der Bakterien und von der Widerstandsfähigkeit des befallenen Organismus, sodaß der Ausgang eines Kampfes zwischen einem widerstandsfähigen Körper und einem hochvirulenten Erreger genau so günstig sein kann wie der eines schwachen Körpers gegen einen schwachen Erreger. Dabei ist die Widerstandsfähigkeit der Zellen von vielen Dingen, wie Ernährungsstörungen, klimatische Einflüsse, Konstitution abhängig, sodaß die Erscheinungsform der Tuberkulose weitgehend vom befallenen Organismus selbst bestimmt wird.

Während man früher die Immunität auf rein chemische

Beziehungen zurückführte, nimmt man heute an, daß die Träger der Immunität Kolloide oder kolloidverwandte Körper sind auf deren Wechselbeziehungen die ganzen Vorgänge der Agglutination, Präzipitation, Bakteriolyse, Phagozytose bestehen. Der Kampf gegen den Tuberkelbazillus spielt sich ab als Wechselwirkung zwischen der Membran der Zelle und der des Mikroorganismus. Es kommt zu einer Dispersitätsveränderung des Lipoidgemisches der Zellmembran. Dabei wird auch die Membran des eingedrungenen Virus auf das weitgehendste verändert, wodurch es zur Bakteriolyse kommen kann. Die Bakteriolyse wie die Phagozytose sind physikalisch-chemische Vorgänge, die nicht nur von der kolloidchemischen Struktur der lipoidhaltigen Membran abhängig sind, sondern auch von der Elektrolyten-Konzentration, Isotonie usw. des sie umgebenden Mediums, sodaß schon geringe Schwankungen genügen, um eine Gleichgewichtsstörung hervorzurufen, dadurch, daß sie die Zellmembran für das Virus oder Toxin durchlässig macht. So sieht Magat mit Recht die Zellen, die auf Grund ihres physikalisch-chemischen Verhaltens, weil eben eine serologische Verwandtschaft besteht, durch den gemeinsamen Besitz einer bestimmten Strukturgruppe mit dem Virus nicht in Wechselbeziehung treten und der Infektion nicht erliegen, als Beispiele idealer Immunität an.

Diese ideale Immunität zu erreichen oder die vorhandene zu steigern, ist nun das Bestreben jeglicher Therapie; man hat die Erkenntnisse des Lipoidproblems sich zu Nutze gemacht und ist bemüht, die tuberkelbazillenzerstörenden Fähigkeiten des Organismus durch Steigerung der Fettstoffabwehrkräfte zu heben. Dies sucht man zu erreichen durch eine Lipoidreiztherapie, die die reagierenden Zellen in ihrer Reaktion zu unterstützen, zu vermehrter Abwehr anzuregen sucht. Diese Therapie ist aber nur da noch erfolgreich, wo eben das erkrankte Gewebe, und besonders der erkrankte Organismus zu einer Steigerung seiner Leistung noch fähig ist. So kommt es neben der Reaktionsfähigkeit der Organismus auch auf

die exakte Dosierung des Reizmittels an, die so zu wählen ist, daß dadurch die optimale Leistungsfähigkeit der Zelle erreicht wird. Die unabgestimmte Lipoidreiztherapie hat auch bei den Erregerkrankheiten große Aussicht auf Erfolg, weil eben, wie Much sagt, die Lipoide viel mehr Strukturgruppen untereinander haben, als andere Antigene und deshalb auch einen Antikörper von größerer Reaktionsbreite bilden, oder dort, wo keine Antikörperbildung mehr nötig ist, sich viel mehr gegenseitig unterstützen. Hierauf beruht unbewußt die alte Behandlung der Lepra mit Chaulmoograöl und die der Tuberkulose mit Lebertran. Am zweckmäßigsten sind Stoffe, die in möglichst zellähnlicher Dispersion dem Körper zugeführt werden.

Von Magat wurde ein Präparat „Helpin" hergestellt, das eine Emulsion aus Lecithin und Glyzerin darstellt, und dessen Wirkung durch Zusatz eines aus K, Na, Ca, Jonen bestehenden Elektrolytensystems verstärkt wurde, insofern als dadurch die Labilität der Mischung Lecithin-Glyzerin aufgehoben wird und bei genauer Ausäquilibrierung die Viscosität der Emulsion soweit herabgesetzt wird, daß sie der des Wassers gleichkommt, Das Helpin wurde nun in der Therapie eingeführt, vor allem in der Tuberkulosetherapie. Freymuth, Axenoff, Sternberg, Rehfeldt u. a. konstatieren ein Ansteigen des Hämoglobins und der Erythrocytenzahlen, der Lymphozyten bis zur Lymphozytose, z. T. erhebliche Gewichtszunahmen und Besserung des Appetits, Freiwerden des Sputums von Bazillen, ein Rückgang der perkutorisch, auskultatorisch und röntgenologisch feststellbaren Krankheitserscheinungen an der Lunge.

Ein weiteres viel empfohlenes Präparat ist das „Lipatren", das aus zwei wirkungsmöglichen Komponenten besteht, aus dem Yatren, dem eine zellaktivierende, die Abwehrleistungen des Körpers steigernde Bedeutung zukommt, und einer Lipoidkomponente, die ein aus Rinderhirn gewonnenes Lecithin darstellt. Die Wirksamkeit dieses Präparates wurde von Mattausch an vielen

Patienten erprobt, bei denen es zum Nachlassen der toxischen Erscheinungen, zur Besserung des Blutbildes, zu Gewichtszunahmen kam.

Um nun auch objektiv die Reaktivität des Organismus auf den Tuberkelbazillus zu prüfen, hat man die Deycke-Muchschen Impfungen und das Blutbild. Die Impfung mit den Deycke-Muchschen Partigenen dient überhaupt während der ganzen Behandlungsdauer zur Prüfung der Reaktionskraft des Körpers. Je nach der Antwort, die der Organismus auf die durch die Impfung an ihn gestellten Fragen gibt, werden folgende Typen unterschieden, in Anlehnung an die Bezeichnungen, die von Drügg eingeführt wurden. 1.) Kranke mit ausgesprochener Reaktion auf den Albuminanteil, bis zu enormer Verdünnung hinauf. Die Reaktion auf das Fettsäure-Lipoidgemisch und die Neutralfette ist schwächer oder bleibt sogar aus. Einen solchen Reaktionstyp bezeichnet Drügg als Albumintyp (im folgenden abgekürzt als A Typ). 2.) Andere Kranke reagieren auf die beiden Glieder der Fettgruppe, dagegen im Verhältnis weniger stark auf das Albumingemisch, als Fettyp oder F Typ bezeichnet. 3.) Wieder andere zeigen gleichstarke Reaktion auf die einzelnen Partigene, ein Reaktionsbild, das den beiden vorgenannten scharf bestimmten Gliedern nicht zugeordnet werden kann, die unbestimmten Typen oder U Typen genannt. Die Deutung der einzelnen Typen ergibt, daß der A Typ ein ungünstiger Typ ist, wenn er therapeutisch nicht mehr zu beeinflussen ist, und daß er oft auf den ungünstigen Ausgang, der entweder in Exitus oder in chirurgischer Entfernung des Krankheitsherdes besteht, hindeutet, der oft sogar der klinischen Verschlechterung vorausläuft. Der F Typ ist als günstig zu bewerten, als Zeichen für einen erfolgreichen Ablauf des Kampfes zwischen Organismus und Virus; während der U Typ einen Uebergangstyp darstellt, dessen klinische Bewertung sich erst aus der weiteren Gestaltung der Reaktion ergibt. Aus dieser, aus langen Erfahrungen

heraus gewonnenen Anschauung, ergibt sich, daß wir in den Deycke-Muchschen Impfungen jederzeit eine Kontrolle unserer therapeutischen Maßnahmen haben.

Als weiteres Hilfsmittel zur Beurteilung der jeweils im tuberkulösen Organismus herrschenden Reaktionsfähigkeit, sowie zur Bewertung der eingeschlagenen Therapie, hat sich die Beobachtung des weissen Blutbildes bei der Tuberkulose immer mehr eingebürgert. Von Schilling hat drei Phasen der leukozytären Reaktionen bei chronisch-infektiösen Zuständen unterschieden. Neutrophilen-Reaktion als Zeichen einer bestehenden Neigung zur Einschmelzung, Monozyten-Reaktion beim Einsetzen der Abwehr und bei noch stark schwankenden Ueberwindungsvorgängen, Lymphozyten-Reaktion als Ausdruck der beginnenden Heilung und Cirrhotisierung der vorher destruktiven Prozesse. Die Monozyten-Reaktion kann sich über Monate mit wechselnder Tendenz zur neutrophilen oder zur lymphozytären Seite hin erstrecken. Bei vielen Phthisikern reichen die Kräfte nicht aus, den Umschwung zur lymphozytären Heilphase hin herbeizuführen. Demnach ist also eine Neutrophilie mit Zurückgehen der Lymphozyten auf geringe Werte als ungünstig zu bewerten, dagegen eine starke Lymphozytose, wobei auch die Werte der Eosinophilen ansteigen, als günstig und als Zeichen der einsetzenden Heilung, während die monozytäre Ueberwindungsphase eben noch unbestimmt ist und erst der weitere Verlauf entweder zur Neutrophilie oder zur Lymphozytose den entsprechenden klinischen Verlauf anzeigt.

Auf Grund der günstigen Ergebnisse die von den einzelnen Autoren durch die unspezifische Lipoidreiztherapie erzielt wurden, sind die beiden Präparate Helpin und Lipatren an dem Material chirurgischer Tuberkulose-Kranker an der Tilmannschen Klinik Köln-Lindenthal angewandt worden. Im ganzen wurden 70 Kuren mit Helpin und 46 Kuren mit Lipatren durchgeführt. Eine Helpinkur bestand aus 30 Spritzen a. 1,5 ccm., das intramuskulär verabreicht wurde. Die Lipatrenkur wurde

begonnen mit 0,5 ccm. intramuskulär steigend bis 2×2 ccm. wöchentlich. Die Injektionen wurden von allen Patienten gut und reaktionslos vertragen. Vor Beginn und nach Beendigung einer Kur wurde die Impfung mit den Deycke-Muchschen Partigenen ausgeführt. Die Impfungen zeigten folgende Veränderungen nach der Lipoidbehandlung:

	Günstige Veränderung.	Gleichbl. Impf.	Ungünstige Veränderung
Helpin	15 = 21,5%	40 = 57%	15 = 21,5%
Lipatren	14 = 30%	22 = 48%	10 = 22%

Unter „günstige Vereänderung“ sind zusammengfaßt Patienten, deren Impfresultate durch die Kur vom A Typ zum U-Typ oder vom U-Typ zum F-Typ oder sogar vom A-Typ sofort zum F-Typ umschlugen. Unter „ungünstige Veränderung“ sind die gebracht, die vom U-Typ zum A-Typ oder vom F-Typ zum A-Typ oder vom F-Typ zum U-Typ sich änderten. In der mittleren Rubrik sind A=A, U=U, F=F Typen untergebracht. Von den 15 mit Helpin behandelten Fällen, die trotz der Behandlung sich verschlechterten, kamen 4 ad exitum während bei 3 durch Resektion oder Amputation der Krankheitsherd entfernt werden mußte. Von den mit Lipatren behandelten, ungünstig veränderten Fällen starben 3 in Folge zunehmender Schwäche durch das Fortschreiten der tuberkulösen Prozesse. Bei den andern trat Heilung ein, die aber auf ihre Dauerhaftigkeit nicht zu kontrollieren war.

Ebenfalls wurde bei sämtlichen hier an der Klinik vorgenommenen Lipoidkuren vorher und nachher eine Untersuchung des Blutbildes durchgeführt, wobei alle das Resultat beeinflussenden Momente, wie fieberhafte Komplikationen, Menstruation usw. sorgfältig beachtet wurden. Was die Erythrozyten und den Hämoglobinwert anbelangt, so waren die Schwankungen bei schon vorher ungefähr normalem Wert so gering, daß man sie nicht bewerten kann. Bei den Fällen aber, bei denen eine Anämie bestand, machte sich eine deutliche Steigerung bemerk-

bar, womit ich die Befunde Lebermanns u. a. bestätigen kann.

Bevor wir die Veränderungen des weissen Blutbildes genauer besprechen, müssen wir uns über einige Begriffe einigen. Man spricht von Neutrophilie, wenn die Neutrophilen über 55% betragen, von Lymphozytose bei über 30%, von Lymphopenie bei unter 20%, von Monozytose bei über 10%, wobei zweckmäßig nicht zu enge Grenzen zu ziehen sind, sodaß man ganz einwandfreie Gruppen aufstellen kann. Das weiße Blutbild zeigte folgende Veränderungen, die ich der besseren Uebersicht wegen unter Einreihung in die verschiedenen Impfbilder, in Form einer Tabelle darstelle.

Helpin.

	F=F 11 Fälle 15,8%	Günstige Veränd. A-U o. U-F 15 Fälle = 21,5%	U=U 28 Fälle 41%	Ungünstige Veränd. F-U o. U-A, 15 Fälle = 21,5%
Vermehrung der Lymphocyten insgesamt	—	8=53%	8=28%	4=27%
a. von der Norm Lymphocytose	—	5=33%	4=14%	4=27%
b. von der Lymphopenie Norm	—	3=20%	4=14%	—
Gleichbleiben d. Lymphocyten innerhalb derselben Gruppe	9=82%	7=47%	14=50%	4=27%
Verminderung d. Lymphocyten insgesamt	2=18%	—	6=21%	7=46%
a. von der Lymphocytose Norm	2=18%	—	5=18%	4=27%
b. von der Norm Lymphopenie	—	—	1=3%	3=19%
So bestand am Ende der Kur				
Eine Lymphocytose	8=72,5%	9=60%	11=40%	5=33%
ein normaler Lymphocytenwert	3=27,5%	6=40%	14=51%	6=40%
eine Lymphopenie	—	—	3=9%	4=27%

Lipatren.

	F=F 9 Fälle 20%	Günstige Veränd. A-U o U-F, 14 Fälle = 30%	U=U 13 Fälle = 29%	Ungünstige Veränd. F-U 10 Fälle = 22%
Vermehrung der Lymphocyten insgesamt	1=10%	3=21%	4=32%	2=20%
a. von der Norm Lymphocytose	1=10%	3=21%	3=24%	2=20%
b. von der Lymphopenie Norm	—	—	1=8%	—
Gleichbleiben d. Lymphocyten innerhalb derselben Gruppe	8=90%	11=79%	5=38%	4=40%
Verminderung d. Lymphocyten insgesamt	—	—	4=32%	4=40%
a. von der Lymphocytose Norm	—	—	2=16%	2=20%
b. von der Norm Lymphopenie	—	—	2=16%	2=20%
So bestand am Ende der Kur				
Eine Lymphocytose	6=66%	9=65%	5=38%	3=30%
ein normaler Lymphocytenwert	3=34%	5=35%	6=64%	5=50%
eine Lymphopenie	—	—	2=16%	2=20%

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß ein enger Zusammenhang besteht zwischen den Ergebnissen der Impfung und den Veränderungen des Blutbildes. Bei den Patienten, bei denen schon vor der Behandlung der günstige F-Typ bestand, der denn auch durch die Kur nicht mehr verbessert werden konnte, kam es in den meisten Fällen doch noch zu einem Ansteigen der Lymphocyten oder aber der Lymphocytenwert blieb gleich. Wenn in einigen Fällen eine bestehende Lymphocytose zum normalen Wert zurücksinkt, so ist dies nicht als ungünstig zu bewerten, sondern darauf zurückzuführen, daß eben der Organismus zu seinem Heilungsprozeß keine weiteren Kräfte mehr nötig hat; denn der Körper arbeitet so zweckmäßig, daß er nicht mehr Kräfte anspannt, als zur Abwehr notwendig sind. Am Ende der Helpinkur bestand in 72,5% der F-Typen eine Lymphocytose, ein Zeichen bestehender

Heilungstendenz. Lymphopenie kam bei dieser Gruppe nicht vor. Bei den Fällen, bei denen durch die Lipoidkur eine günstige Wendung des Impfergebnisses erzielt wurde, wurde in 53% eine Vermehrung der Lymphocyten erreicht und bei keinem Patienten trat eine Verminderung der Lymphozyten ein, sodaß bei 60% der Patienten am Ende der Kur eine Lymphocytose bestand, bei keinem einzigen eine Lymphopenie. Der Rest hatte einen Lymphocytengehalt, der der Norm entsprach. Die U=U Typen, bei denen durch die Kur keine Aenderung des Impfresultates erzielt wurde, zeigen schon weniger günstige Verhältnisse. In 30% der Fälle trat sogar eine Verringerung des Lymphocytengehaltes ein, trotz der stattgefundenen Kur. Die günstige Verschiebung, entweder vom normalen Wert zur Lymphocytose oder von einer Lymphopenie zum normalen Wert, die bei der vorhergehenden Gruppe noch 53% betragen hatte, sank in der U=U Gruppe auf 28%, und bei 21% kam es schon zu einer starken Verminderung der Lymphocyten entweder von einer bestehenden Lymphocytose zur Norm oder vom Normalwert zur Lymphopenie. So bestand bei den unbestimmten Typen am Ende der Kur nur in 40% eine Lymphocytose, in 51% Normalwert, in 9% sogar schon eine Lymphopenie. Bei den 15 Fällen = 21,5%, bei denen trotz der Helpinkur eine ungünstige Wendung des Impfergebnisses eintrat, trat entsprechend auch bei 46% eine starke Verminderung des Lymphocytenwertes ein, der von einer vor der Kur bestandenen Lymphocytose zum Normalwert oder vom Normalwert zur Lymphopenie zurückging. So bestand trotz der Einwirkung der Kur nur bei 33% eine Lymphocytose, bei 40% ein Normalwert, jedoch bei 27% eine Lymphopenie.

Die bisher besprochenen Fälle erstrecken sich nur auf die durchgeführten Helpinkuren. Die Lipatrenkuren zeigen ähnliche Ergebnisse, die sich aber doch etwas günstiger gestalten. Während bei der Helpinkur bei 21,5% eine günstige Wendung des Impfresultates eintrat, beträgt

sie bei den Lipatrenkuren 30%; auch die Veränderungen der Blutbilder zeigen bei den mit Lipatren behandelten ein etwas günstigeres Resultat gegenüber den Helpinpatienten. Aus der Tabelle sind die genaueren Werte zu ersehen.

Was die Monocyten anbelangt, so konnte ich hier keine einheitlichen Ergebnisse erzielen, insofern als es durch die Kur in den meisten Fällen zu einer Vermehrung der Monocyten gekommen wäre, oder als eine Beziehung zwischen den Ergebnissen der Impfung und den Monocytenwerten festzustellen gewesen wäre; aber dies ist ja mit den Anschauungen Schillings, der die Monocytose als Ueberwindungsphase bezeichnet, wohl in Einklang zu bringen; denn es ist aus dem Monocytenwert schwer zu sagen, an welcher Stelle des Krankheitsverlaufes wir uns befinden, ob der Prozess Neigung hat zur lymphocytären Heilphase überzugehen, oder zur neutrophilen Kampfphase wieder zurückzukehren oder ob er noch in der monocytären Ueberwindungsphase stehen bleibt. Meiner Ansicht nach ist eben wegen der vielen Möglichkeiten der vorhandenen Wege hier eine präzise Deutung meistens unmöglich.

Ueber die klinischen Veränderungen ist zu sagen, daß bei den Patienten, bei denen eine günstige Wendung durch die Lipoidkur erzielt wurde, es vielfach zu einer Besserung des Allgemeinbefindens kam, zu Steigerung des Appetits, zu Gewichtszunahme teilweise bis zu 7 kg; in einigen Fällen konnte man röntgenologisch die Bildung von Knochengewebe und ein Stärkerwerden der Konturen beobachten, bisweilen Zurückgehen der Schwellung, sodaß eine schon beabsichtigte Punktion nicht nötig war. Bei einigen Fällen wurde zu Beginn der Kur die Sekretion aus der Fistel äusserst lebhaft, gegen Ende versiegte sie immer mehr, bis sie schließlich ganz erlosch. Daß diese Wirkungen auf die Lipoidkur zurückzuführen sind, beweist schon die sorgfältige Auswahl des Materials, da alle frischen Fälle und alle Kranken, bei denen

Operationen oder Röntgenbestrahlungen oder sonstige Maßnahmen vorgenommen wurden als Prüfungsobjekte wegfallen.

Auch bei den Patienten, bei denen das Impfresultat keine günstige Wendung anzeigte, aber doch am Ende der Kur ein normaler Lymphocytengehalt oder sogar eine Lymphocytose bestand, kommt es oft zu subjektiven und objektiven Besserungen, sodaß sie als gebessert oder vorläufig geheilt entlassen werden konnten. Ob aber der Körper mit der Infektion völlig fertig geworden ist, möchte ich dahingestellt sein lassen, denn ein Teil der Fälle kam nach einiger Zeit wieder zur Behandlung zurück, weil der Prozeß an derselben oder an an anderer Stelle wieder ausgebrochen war, sodaß doch noch andere therapeutische Maßnahmen ergriffen werden mußten.

Wenn wir einen Rückblick werfen auf den Erfolg, den wir mit den durchgeführten Helpin- und Lipatrenkuren gehabt haben, so ist festzustellen, daß zweifellos durch die unspezifischen Lipoidkuren Besserungen und Beschleunigungen der Heilungsprozeße zu verzeichnen sind bei den Patienten, die eben auf eine derartige Kur ansprechen, wenn auch eine Ausheilung der tuberkulösen Herde innerhalb der eingeleiteten Kur nicht zu beobachten war. Diese konnte man auch nicht erwarten, da es sich bei den hier angeführten Fällen um Patienten handelt, deren Prozesse als absolut starr zu bezeichnen waren. Außerdem wurde bei diesen Fällen von jeder Kombination mit anderen Behandlungsmethoden Abstand genommen. Fast ebensogroß ist aber auch die Zahl derjenigen, bei denen trotz der Lipoidkur eine ungünstige Wendung des Impfergebnisses eintrat. Man muß annehmen, daß hier die Abwehrstoff-bildenden Zellen durch den starken chronischen Reiz bereits gelähmt sind und zur Abwehr unfähig geworden sind, sodaß die Lipoidreiztherapie nicht mehr zu helfen im Stande ist. Eine andere Erklärung gibt Drügg, der die ungünstige Wendung des Impfergebnisses trotz der Kur auf eine Ueberreizung des reaktiven Systems zurückführt. Wenn

wir überlegen, ob sich die parenterale Lipoidtherapie rechtfertigen läßt, so zeigt die hohe Zahl der unbeeinflußten Fälle (Helpin 57%, Lipatren 48%) zusammen mit den ungünstig beeinflußten Fällen, insgesamt etwa 3/4 aller behandelten Patienten, daß man dieser Bahandlungsform gegenüber sich skeptisch verhalten muß. Dieses ungünstige Ergebnis ist sicher größtenteils auf das ungünstige Material, dessen Prozesse als absolut starr zu bezeichnen waren, zurückzuführen. Bei den Fällen, bei denen eine günstige Verschiebung der Immunitätslage erzielt wurde, traf das Lipoid einen lebhaft reagierenden Organismus an.

Daher muß man die Forderung aufstellen, bei der Lipoidbehandlung durch sorgsame Auswahl des Materials den Erfolg zu erhöhen und Schädigungen durch Uebereizung zu vermeiden. Ein weiterer Grund für den geringen Erfolg könnte auch in der Zuführung der Präparate liegen. Wenn man auch den Lipoidstoff in zellähnlichster Form zugeführt zu haben glaubt, so ist es immer noch fraglich, ob der Körper das Lipoid in der Form verwenden kann, denn man ist nicht in der Lage künstlich eine derart feine Struktur herzustellen, daß sie für die Zelle direkt aufnahmefähig ist. Denn die parenterale Applikation ist nur ein Weg und nicht einmal der natürlichste. All diese Bedenken stellen die wissenschaftliche Forschung vor eine Aufgabe, deren Lösung den Erfolg der Tuberkulosetherapie wesentlich steigern wird.

Zusammenfassung.

1. Mit Helpin und Lipatren wurden in ansgewählten Fällen von chirurgischer Tuberkulose mit starrem Kraukheitsbild oft beträchtliche subjektive und objektive Besserungen erzielt.
2. Der Immunitätszustand, nachgewiesen mit den Deycke-Muchschen Partigenreaktionen, wurde in $^1/_4$ der Fälle günstig beeinflußt. während er in 75% der Fälle unbeeinfußt blieb oder sich verschlechterte.
3. Zwischen den Veränderungen des Blutbildes u. den Ergebnissen der Impfung besteht ein Zusammenhang, der sich darin äußert, daß bei dem günstigen F-Typ meist eine Lymphocytose, bei dem ungünstigen A-Typ oft eine starke Lymphopenie besteht.
4. Die Monocytenwerte können zur Beurteilung nicht herangezogen werden, da man nie weiß, ob sie die Tendenz haben, sich zur neutrophilen oder zur lymphocytären Seite hin zu erstrecken.
5. Helpin ist schwächer wirksam als Lipatren.
6. Der Erfolg ist abhängig von der richtigen Auswahl der Kranken und ihres Immunitätszustandes durch die Deycke-Muchschen Impfungen.
7. Die 75% Misserfolge sind zurückzuführen 1. auf die durch den chronischen Reiz erfolgte Lähmung der Reaktivität der Zellen, 2. durch Ueberreizung des reaktiven Systems.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Privatdozent Dr. Drügg für die Ueberlassung des Themas, sowie für die gegebenen Anregungen bei der Arbeit, ebenso Herrn Geheimrat Prof. Dr. Tilmann für die Übernahme des Korreferates meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Axenoff. Erfahrungen mit Helpin.

Bang. Chemie und Biochemie der Lipoide.

Bergel. Die Lymphocytose, ihre experimentelle Begründung und biologische Bedeutung. Berlin 1921.

Drügg. Immunbiologische Erfassung der chirurgischen Tuberkulose.
Dtsch Zeitschrift f. Chirurgie 1923. 179, S. 65.

Drügg. Biologische Gesichtspunkte bei der Behandlung der Tuberkulose.
Dtsch. med. Wochenschrift 1922, S. 1128.

Freymuth. Ueber Lipoidtherapie bei Lungentuberkulose unter besonderer Berücksichtigung des Präparates Helpin.
Zeitschrift f. Tuberkulose 1926, Bd. 45, H. 6

Klare. Die Lipatrentherapie der Tuberkulose.
Beringwerke, Marburg 1927.

Lebermann. Klinische Erfahrungen mit Helpin.
Dtsch. med. Wochenschrift 1927 Nr. 10.

Magat. Bedeutung der Lipoide im Haushalt des Körpers.
Med. Welt 1927, Seite 681.

Mattausch. Drei Jahre Lipatrentherapie.
Med. Klinik 1926, Nr. 36.

Mattausch. Biologische Blutbildschwankungen bei der Fettstoffreizbehandlung Lungentuberkulöser Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 1928, Bd. 70 S. 633.

Mattausch. Das Problem der Tuberkulosebehandlung mit Fettstoffen. Urban & Schwarzenberg, Wien 1926.

Much. Probleme der Lipoidtherapie und der Organreiztherapie. Münchener med. Wochenschrift 1924 Nr. 30, S. 1010

Overton. Studien über die Narkose. Jena 1911.

Rehfeldt. Die Förderung der Abwehrkräfte bei Lungentuberkulose durch Helpin. Med. Welt 1927, Nr. 9.

Rubner. Ueber die Wichtigkeit der Lipoidstoffe und ihre Beziehungen zum Haushalt der Zelle. Klinische Wochenschrift 4. Jahrg. Nr. 39

Schilling. Das Blutbild und seine klinische Verwertung.
Jena Fischer 1926.

Schmidt Hanz. Moderne Biologie. Leipzig 1922.

Stepp. Untersuchungen über die Unentbehrlichkeit der Lipoide für das Leben.
Zeitschrifr f. Biologie 1913 S. 403

Stuber. Blutlipoide und Phagocytose.
Biochemische Zeitschrift 1913 S. 223u.498

Siegmund. Reticulo-Endothel und aktives Mesenchym.
Med. Klinik 1927 Heft 1.

Sternberg. Die Behandlung der Lungentuberkulose mit Lipoiden.
Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 1927, 66, Heft 5.

Lebenslauf.

Ich, Karl Johannes Brehmenkamp, wurde geboren am 28. Juli 1905 zu Essen-Stoppenberg als Sohn des Vollziehungsbeamten Johannes Brehmenkamp und seiner Ehefrau Franziska geb. Edelhoff. Nach Besuch der katholischen Volksschule zu Essen-Stoppenberg, absolvierte ich das frühere königliche Gymnasium zu Essen, wo ich Ostern 1925 die Reifeprüfung bestand. Die ersten drei Semester meines medizinischen Studiums verbrachte ich an der Universität Würzburg. Im Wintersemester 1926/27 war ich an der Universität Jena immatrikuliert, wo ich die ärztliche Vorprüfung bestand. Meine klinischen Semester belegte ich an den Universitäten Jena, Wien Kiel und vom Wintersemester 1928/29 an der Universität Köln.